

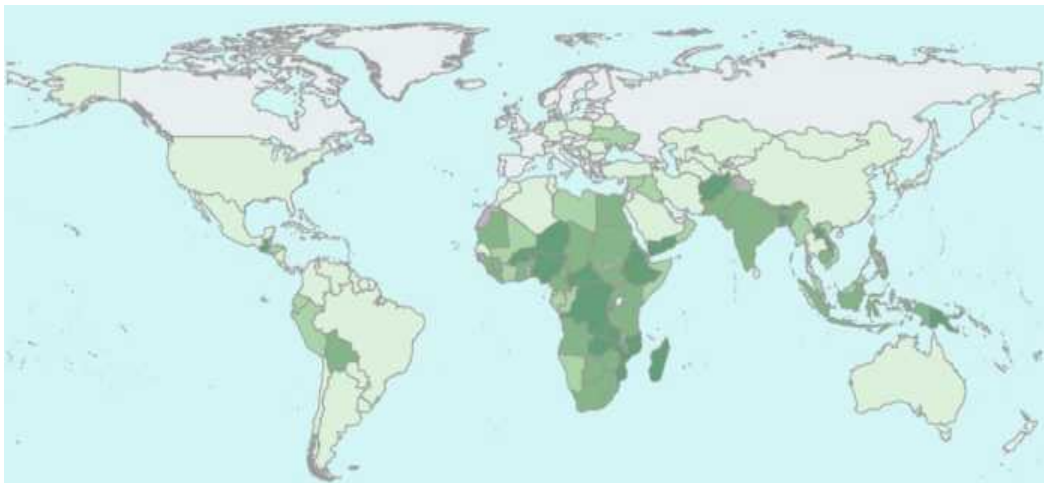
## BAB I

### PENDAHULUAN UMUM

#### 1.1 Latar Belakang

Salah satu target utama dari Sustainable Development Goals (SDGs) adalah mengakhiri segala bentuk malnutrisi. Termasuk mencapai target internasional tahun 2025 untuk penurunan stunting dan wasting pada balita dan mengatasi kebutuhan gizi remaja perempuan, wanita hamil dan menyusui, serta lansia. Indikator penyelesaian masalah stunting merujuk pada penurunan angka stunting pada tahun 2025 sebanyak 40%.

Laporan United Nations Children's Fund (UNICEF, 2018) mengemukakan bahwa stunting masih menjadi masalah kesehatan masyarakat dan mempengaruhi 165 juta anak-anak secara global. Menurut WHO (2018), prevalensi stunting di seluruh dunia yaitu 22,2%.

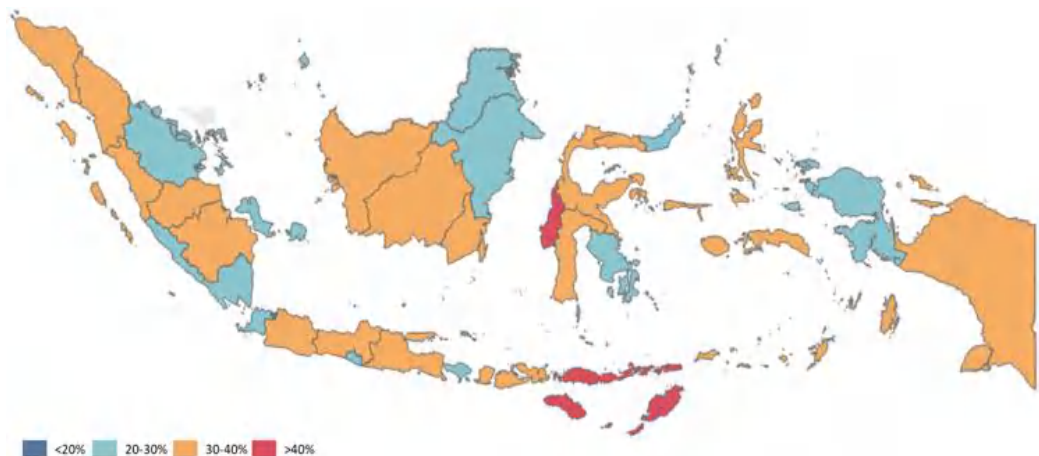


**Gambar 1.1.** Prevalensi stunting pada anak-anak secara global. Sumber: UNICEF/WHO 2018

Gambar di atas menunjukkan pemetaan prevalensi stunting secara global, di kawasan regional Asia dan Afrika, secara berurutan prevalensi tertinggi yaitu di Asia Selatan (33,3%), Afrika Tengah (32,1%), Afrika (30,3%), Asia Tenggara (25,7%), Asia (23,2%), Asia Tengah (11,8%), dan di negara-negara berkembang sebesar 24,3%. Data tersebut menunjukkan bahwa prevalensi stunting di Asia Tenggara merupakan tertinggi ke-5 secara regional, dan tertinggi kedua di kawasan Asia setelah Asia Selatan (WHO, 2018).



Sementara itu, prevalensi stunting pada balita di Indonesia masih tinggi dan perbaikan yang signifikan. WHO (2018) menempatkan Indonesia a dengan kasus tertinggi di Asia, dan di seluruh dunia, Indonesia an prevalensi stunting ke-5 terbesar. Berdasarkan data riset iskesdas) 2018, angka stunting di Indonesia mencapai 30,8%. HO, angka stunting tidak lebih dari 20%. Pemetaan prevalensi dapat dilihat pada gambar 1.2.



**Gambar 1.2.** Mapping the Prevalence of Stunting in Indonesia in 2018  
Source: Bappenas RISKESDAS 2018.

Stunting adalah masalah gizi kronis pada balita yang ditandai dengan tinggi badan yang lebih pendek dibandingkan dengan anak seusianya. Anak yang menderita stunting akan lebih rentan terhadap penyakit dan ketika dewasa berisiko untuk mengidap penyakit degeneratif (Robert E Black & Heidkamp, 2018; D Joe Millward, 2017). Anak-anak dengan stunting memiliki kerentanan yang lebih tinggi terhadap penyakit kronis di masa dewasa, kemampuan kognitif yang lebih rendah karena menderita kerusakan otak yang ireversibel, dan pada akhirnya secara luas stunting akan dapat menghambat pertumbuhan ekonomi, meningkatkan kemiskinan dan memperlebar ketimpangan (Victora et al., 2008) (Astatkie, 2020).

Stunting merupakan gangguan yang diakibatkan oleh gizi buruk dan infeksi berulang (Vonaesch et al., 2018). Masalah kekurangan gizi diawali dengan perlambatan atau hambatan pertumbuhan janin yang dikenal sebagai *Intra Uterine Growth Retardation* (IUGR). IUGR merupakan komplikasi yang cukup sering terjadi, dimana prevalensinya mencapai 3-7% dari semua kehamilan di negara berkembang (McCowan, Figueras, & Anderson, 2018). Di negara berkembang kurang gizi pada pra-hamil dan ibu hamil berdampak pada lahirnya anak yang IUGR dan Berat Badan Lahir Rendah (BBLR), kondisi IUGR hampir separuhnya terkait dengan status gizi ibu (Victora et al., 2008).

IUGR adalah suatu komplikasi kehamilan yang terjadi akibat resistensi pembuluh darah dalam plasenta yang menyebabkan oksigen dan nutrisi yang tidak cukup ditransfer ke janin, sehingga menyebabkan terhambatnya pertumbuhan dan perkembangan janin. Kondisi ini mengarah pada risiko mortalitas 5-10 kali lebih tinggi, dan komplikasi jangka panjang seperti gangguan perkembangan saraf (Saw et al., 2018).



pertumbuhan janin yang kurang dari normal untuk populasi dan bayi yang diberikan (Sharma, Farahbakhsh, Shastri, & Sharma, 2019). Lahiran prematur termasuk IUGR, yang tercermin dari BBLR adalah penting mempengaruhi kematian neonatal dan penentu signifikan lainnya (Bachti Alisjahbana MD, 2019).

IUGR masih tetap menjadi masalah kesehatan dunia khususnya di negara berkembang. Prevalensi global BBLR adalah 15,5%, sekitar 20 juta bayi

BBLR lahir per tahunnya dan 96,5 % dari mereka berasal dari negara berkembang (WHO, 2017). Meskipun ada variasi dalam prevalensi BBLR di setiap negara, namun hampir 95,6% dari mereka berada di negara berkembang atau negara dengan sosial ekonomi rendah (Hughes, Black, & Katz, 2017). Sementara itu, berdasarkan hasil Riskesdas tahun 2013, prevalensi BBLR di Indonesia sebesar 10,2% dan terjadi penurunan jika dibandingkan dengan hasil Riskesdas tahun 2018 yaitu sekitar 6,2%.

Bayi yang lahir dengan status gizi buruk, termasuk IUGR dan BBLR berasal dari ibu yang hamil dengan kondisi kurang energi kronis (KEK). KEK pada ibu di masa kehamilan terjadi akibat asupan dan absorpsi zat gizi yang kurang maksimal, salah satu faktor yang dicurigai yaitu akibat adanya radang pada usus (*gut inflammation*) (J. M. Lauer, C. P. Duggan, L. M. Ausman, J. K. Griffiths, P. Webb, E. Agaba, et al., 2018). Peradangan pada usus akan menyebabkan absorpsi zat gizi yang kurang optimal, sehingga akan menjadi faktor penyebab terjadinya KEK. Kondisi KEK pada ibu kemudian akan berdampak kepada resistensi pembuluh darah dalam plasenta yang menyebabkan oksigen dan nutrisi yang tidak cukup ditransfer ke janin, sehingga menyebabkan terhambatnya pertumbuhan dan perkembangan janin (Saw et al., 2018).

Peradangan pada usus merupakan indikator adanya *Environmental Enteric Dysfunction* (EED) pada ibu hamil. EED adalah sebuah gangguan peradangan pada usus kecil yang ditandai dengan terjadinya perubahan morfologi usus, pengurangan daya serap usus, dan gangguan fungsi usus secara umum (Kaitlyn M Harper, Maxine Mutasa, Andrew J Prendergast, Jean Humphrey, & Ameer R Manges, 2018; Jacqueline M Lauer et al., 2018).

Kondisi EED diduga berkembang akibat dari paparan enteropatogen lingkungan dari air minum yang terkontaminasi, kualitas sanitasi dan kondisi kebersihan yang buruk (Jacqueline M Lauer et al., 2018). Kualitas WaSH yang buruk di daerah kumuh perkotaan mengakibatkan peningkatan prevalensi penyakit berbasis lingkungan sebagai akibat dari paparan enteropatogen sangat tinggi (Katukiza et al., 2012). Distribusi geografis menunjukkan bahwa EED paling umum terjadi di daerah dengan akses yang terbatas terhadap air minum dan sanitasi yang lebih baik. Kualitas WaSH yang buruk telah dikaitkan dengan kejadian stunting melalui berbagai mekanisme dan jalur seperti diare berulang dan EED pada anak-anak (Arnold & Colford, 2007; Humphrey, 2009; Audrie Lin et al., 2013; Rogawski McQuade et al., 2020).

Humphrey (2009) mengidentifikasi bahwa EED disebabkan oleh bakteri tinja yang tertelan dalam jumlah besar oleh anak-anak yang hidup dalam kondisi sanitasi dan kebersihan yang buruk. Temuan ini memberikan dasar bahwa penyebab utama dari sanitasi dan kebersihan yang buruk hingga stunting adalah EED dan bukan diare seperti yang telah dipahami selama ini (Humphrey, 2009).

Literatur menunjukkan bahwa intervensi WaSH dapat mencegah penurunan pengurangan kontaminan lingkungan, juga terdapat bukti bahwa dapat mengurangi kejadian EED (Audrie Lin et al., 2013) (Arnold & et al., 2015; Freeman et al., 2014; Luby et al., 2001) (Audrie Lin et al., 2013). Diare berulang terhadap patogen tinja sebagai risiko dari kualitas WaSH dapat menyebabkan disbiosis mikrobioma usus yang diduga berkontribusi pada EED (George et al., 2015; Humphrey, 2009; Margaret N Kosek, et al., 2013).



EED merupakan masalah kesehatan global yang mengkhawatirkan, terlebih karena prevalensi yang tinggi dan menunjukkan pengaruh terhadap pertumbuhan yang buruk pada anak-anak yang tinggal di negara-negara yang berpenghasilan rendah dan menengah (Kaitlyn M Harper et al., 2018).

Di seluruh dunia, studi terdahulu mengenai EED banyak dilakukan pada bayi dan anak-anak, namun hal tersebut berbanding terbalik dengan studi EED pada masa kehamilan yang masih sangat kurang dilakukan terutama di Indonesia, seperti diuraikan pada tabel berikut ini:

**Tabel 1.1** Subjek studi EED

| Author, Tahun Publikasi            | Subjek Studi   |           |
|------------------------------------|----------------|-----------|
|                                    | Bayi/Anak-anak | Ibu Hamil |
| (Rogawski McQuade et al., 2020)    | ✓              |           |
| (Ethan K Gough et al., 2020)       | ✓              |           |
| (Audrie Lin et al., 2020)          | ✓              |           |
| (Najeeha T Iqbal et al., 2019)     | ✓              |           |
| (Stephanie A Richard et al., 2019) | ✓              |           |
| (Jacqueline M Lauer et al., 2018)  |                | ✓         |
| (Kirby et al., 2023)               |                | ✓         |
| (M Isabel Ordiz et al., 2017)      | ✓              |           |

Meskipun studi EED pada bayi dan anak-anak memiliki beberapa kelebihan seperti dapat secara langsung mengetahui faktor resiko kejadian stunting pada anak, sehingga dapat dilakukan intervensi spesifik seperti perbaikan WaSH dan intervensi zat gizi, namun studi EED yang dilakukan pada bayi dan anak-anak tidak dapat mengetahui kemungkinan adanya keterkaitan riwayat EED ibu pada masa kehamilan terhadap EED yang dialami anak.

Upaya pencegahan stunting di Indonesia selama ini hanya berfokus pada intervensi setelah kelahiran atau pada masa tumbuh kembang anak, dengan kata lain bahwa sasaran prioritas difokuskan pada anak-anak usia kurang dari dua tahun (baduta). Selain pada masa pertumbuhan anak, upaya pencegahan stunting juga perlu dilakukan pada masa kehamilan.

Oleh karena hal tersebut, penting dilakukan identifikasi EED secara dini pada masa kehamilan agar dapat dipastikan bahwa morfologi ibu hamil dalam kondisi yang baik untuk menyerap zat gizi secara optimal, serta kecukupan zat gizi ibu dan janin tetap terpenuhi. Kurangnya kesadaran tentang pentingnya gizi ibu hamil akan berdampak pada kurangnya upaya yang dilakukan untuk pencegahan kelahiran yang buruk termasuk BBLR dan stunting. Barker (1992) mengemukakan teori yang dikenal dengan



sis menjelaskan bahwa kondisi yang buruk saat dalam kandungan anak secara perlahan (Almond & Currie, 2011). Apabila program at menjangkau awal kehamilan, maka penyelamatan 1000 HPK in.

ada ibu hamil dianggap penting karena selain masih kurang al kehamilan adalah masa kritis untuk menentukan keberhasilan proses pemrograman janin (*fetal programming*) terutama terjadi pada

awal kehamilan. Masa kehamilan juga menjadi periode paling krusial dalam tahapan kehidupan manusia. Saat kehamilan, terutama pada trimester II dan III, semua fungsi organ janin mengalami pematangan dan penyempurnaan. Selama masa tersebut, janin tumbuh sangat cepat, sehingga kekurangan gizi yang terjadi selama ibu hamil trimester II dan III dapat mengakibatkan pertumbuhan janin terhambat.

Saat ini hanya tersedia satu literatur yang telah dipublikasikan mengenai EED pada ibu hamil, yakni studi yang dilakukan oleh Lauer et al (2017) di permukiman kumuh Uganda. Studi ini mengidentifikasi biomarker EED pada ibu hamil, dan melihat dampak dari EED terhadap hasil kelahiran. Studi yang dilakukan Lauer et al (2017) tersebut menunjukkan adanya hubungan antara biomarker EED pada ibu hamil dengan usia kehamilan, panjang bayi, dan LAZ (length-for-age z score) saat lahir (J. M. Lauer, C. P. Duggan, L. M. Ausman, J. K. Griffiths, P. Webb, E. Agaba, et al., 2018).

Studi EED pada ibu hamil yang telah ada mengidentifikasi biomarker fungsi penyerapan usus melalui pengukuran kadar L:M urin, dan biomarker serum darah. Namun, biomarker peradangan dan permeabilitas usus tidak diidentifikasi pada studi tersebut. Sementara, peradangan dan permeabilitas usus adalah fitur kunci EED (McCormick et al., 2019; S. A. Richard et al., 2019). Dalam studi-studi EED sebelumnya, peradangan dan permeabilitas usus diidentifikasi dengan menggunakan penilaian konsentrasi myeloperoxidase (MPO), neopterin (NEO), dan  $\alpha$ -1-antitrypsin (AAT) melalui pemeriksaan tinja/feses non diare. Hal tersebut menjadi kekurangan studi EED pada masa kehamilan yang telah ada.

Selain beberapa kelemahan studi yang telah diuraikan sebelumnya, beberapa hal yang juga belum diidentifikasi adalah prevalensi EED pada ibu hamil; perbandingan kejadian EED pada ibu hamil dan tidak hamil; dan perbandingan kejadian EED pada ibu dan anak hasil kelahiran. Identifikasi perbandingan kejadian EED pada ibu dan anak hasil kelahiran juga dapat memberikan bukti bahwa EED tidak hanya terjadi pada anak saja tetapi permulaan kejadian EED sebenarnya dimulai saat masa kehamilan.

Secara umum, literatur studi yang ada mengemukakan bahwa EED ibu pada masa kehamilan berhubungan dengan hasil kelahiran yang buruk. Literatur tersebut juga merekomendasikan penelitian yang akan dilakukan kedepan untuk memeriksa panel biomarker yang lebih lengkap pada titik waktu kehamilan yang berbeda untuk lebih menentukan kemungkinan efek EED ibu terhadap hasil kelahiran yang buruk.

## 1.2 Rumusan Masalah

Kualitas air, sanitasi, dan kebersihan (WaSH) merupakan faktor penting yang mempengaruhi kejadian environmental enteric dysfunction (EED), sebuah kondisi yang menjadi faktor penentu utama penyebab kegagalan pertumbuhan dan gangguan perkembangan pada anak-anak. Bukti yang muncul menunjukkan bahwa EED, yang



adangan usus kronis dan gangguan penyerapan nutrisi, diduga kehamilan. EED pada ibu telah dikaitkan dengan hasil kelahiran prematur, small for gestational age (SGA), dan length-for-age z-score rendah saat lahir.

Salah satu faktor yang mempengaruhi EED adalah kualitas WaSH, EED, dan status gizi ibu semakin memperparah EED. Kualitas WaSH yang buruk meningkatkan risiko EED, memperburuk EED dengan cara mengganggu penyerapan nutrisi dan proses

metabolisme. Pada gilirannya, status gizi ibu yang terganggu selama kehamilan sangat terkait dengan hasil kelahiran yang buruk, termasuk kelahiran prematur, berat badan lahir rendah, dan stunting pada anak.

Studi yang ada tentang EED pada umumnya berfokus pada bayi dan anak-anak, memberikan wawasan yang bermanfaat tentang faktor risiko langsung untuk stunting pada anak dan memungkinkan intervensi yang ditargetkan seperti peningkatan WaSH dan penyediaan gizi. Namun, penelitian-penelitian tersebut mengabaikan potensi efek antargenerasi dari EED pada ibu, terutama pengaruhnya terhadap perkembangan janin dan risiko EED pada anak. Kesenjangan pengetahuan ini menggarisbawahi perlunya penelitian yang membahas periode prenatal, di mana interaksi antara WaSH, EED, dan status gizi ibu memiliki peran penting dalam membentuk hasil kelahiran.

Untuk menjawab kesenjangan ini, penelitian lebih lanjut sangat diperlukan untuk mengeksplorasi hubungan antara kualitas WaSH, kejadian EED selama kehamilan, status gizi ibu, dan hasil kelahiran yang buruk. Mengidentifikasi biomarker EED pada ibu hamil dan hubungannya dengan hasil ini dapat memperkuat landasan ilmiah..

### 1.3 Pertanyaan Penelitian

Berdasarkan uraian di atas, maka berikut ini beberapa hal yang menjadi pertanyaan penelitian:

1. Bagaimana hubungan antara EED pada ibu, yang diidentifikasi melalui pemeriksaan biomarker ( $\alpha$ -1 antitrypsin dan C-reactive protein), dengan hasil kelahiran yang buruk pada ibu hamil di wilayah permukiman kumuh Kota Makassar?
2. Bagaimana kondisi lingkungan, yang dinilai melalui kualitas air minum, sanitasi, dan kebersihan (WaSH), berkaitan dengan kejadian EED dan hasil kelahiran yang buruk pada ibu hamil di kawasan kumuh Kota Makassar?
3. Bagaimana hubungan antara status gizi ibu, khususnya kekurangan zat besi selama kehamilan, dengan hasil kehamilan yang merugikan (usia kehamilan, berat lahir, panjang lahir, dan small-for-gestational-age) pada ibu hamil yang tinggal di kawasan kumuh Kota Makassar?

### 1.4 Tujuan

#### 1.4.1 Tujuan Umum

Tujuan umum disertasi ini yaitu untuk mengetahui hubungan antara kondisi lingkungan terhadap kejadian maternal EED serta dampaknya terhadap kualitas hasil kelahiran pada populasi ibu hamil di wilayah permukiman kumuh kota Makassar.

#### 1.4.2 Tujuan Khusus



1. Untuk menyelidiki hubungan antara environmental enteric dysfunction pada ibu, yang diindikasikan oleh biomarker  $\alpha$ -1 antitrypsin dan C-protein, dengan hasil kelahiran yang merugikan pada ibu hamil di wilayah permukiman kumuh perkotaan Kota Makassar.

2. Mengevaluasi hubungan antara kondisi lingkungan, termasuk air minum, sanitasi, dan kebersihan (WaSH), dengan kejadian EED dan hasil kelahiran yang merugikan pada ibu hamil di kawasan kumuh perkotaan Kota Makassar.

3. Untuk mengkaji hubungan antara status gizi ibu, khususnya kekurangan zat besi, dengan hasil kelahiran yang merugikan (usia kehamilan, berat lahir, panjang lahir, dan kecil untuk usia kehamilan) pada ibu hamil di kawasan kumuh perkotaan Kota Makassar.

### **1.5 Kebaruan Penelitian**

Penelitian ini menyajikan hal baru yang signifikan di bidang kesehatan ibu dan anak, khususnya dalam memahami EED pada populasi ibu hamil. Sebagai penelitian pertama di Indonesia yang berfokus pada EED pada ibu hamil, penelitian ini memberikan data dasar tentang prevalensi dan faktor risiko EED pada ibu hamil di daerah kumuh perkotaan, sebuah konteks yang belum pernah dieksplorasi sebelumnya. Secara global, hanya ada dua penelitian serupa yang telah dilakukan, yaitu di Tanzania dan Uganda; namun, tidak ada yang meneliti penggunaan gabungan biomarker  $\alpha$ -1 antitrypsin dan C-reactive protein untuk mendeteksi KEK pada ibu hamil dan menilai dampaknya terhadap hasil persalinan.

Selain itu, penelitian ini mengeksplorasi keterkaitan yang rumit antara status gizi ibu, paparan patogen lingkungan, biomarker EED, dan hasil kehamilan. Dengan mengadopsi pendekatan komprehensif ini, penelitian ini dapat meningkatkan pemahaman tentang determinan multifaktorial yang mempengaruhi kesehatan ibu dan bayi baru lahir. Oleh karena itu, penelitian ini tidak hanya berkontribusi pada literatur nasional dan internasional, tetapi juga memberikan landasan ilmiah yang kuat untuk mengembangkan kebijakan kesehatan ibu dan anak berbasis bukti di lingkungan dengan sumber daya terbatas.



## BAB II

### KAJIAN LITERATUR DAN ANALISIS BIBLIOMETRIK

#### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Penelitian sebelumnya mengenai Environmental Enteric Dysfunction (EED) sebagian besar berfokus pada bayi dan anak-anak, sehingga terdapat kesenjangan yang penting dalam memahami EED selama kehamilan dan hubungannya dengan luaran yang buruk. Hubungan antara EED dan hasil kehamilan yang buruk masih belum dieksplorasi secara memadai. **Tujuan:** Tinjauan ini membahas literatur yang mengkaji EED pada ibu dalam kaitannya dengan hasil kelahiran, yang bertujuan untuk meningkatkan pengetahuan tentang dampak potensial EED selama kehamilan. **Metode:** Kami melakukan strategi pencarian literatur yang sistematis untuk menghasilkan tinjauan sistematis yang mengikuti pedoman PRISMA. Abstrak dan teks lengkap disaring secara independen dan informasi utama termasuk rincian studi, temuan, domain EED, biomarker, dan jenis hasil kehamilan yang buruk dicatat. **Hasil:** Beberapa penelitian mengeksplorasi EED selama kehamilan dan hubungannya dengan hasil kelahiran yang merugikan; khususnya, hanya dua penelitian yang menilai hubungan ini. Perbedaan yang signifikan ada pada populasi yang diteliti: satu melibatkan ibu hamil dengan HIV, sementara yang lain mengecualikan HIV dalam kajiannya. Namun, kedua artikel tersebut mengidentifikasi respons imun/inflamasi terhadap peningkatan translokasi bakteri melalui marker serum. Temuan yang penting adalah bahwa kedua penelitian menemukan bahwa EED pada ibu hamil secara jelas terkait dengan hasil kelahiran yang buruk. **Kesimpulan:** Tinjauan kami terhadap penelitian sebelumnya memberikan panduan awal bahwa EED pada ibu berkaitan dengan beberapa hasil kehamilan yang buruk, meskipun hubungan antara domain EED dan hasil kehamilan yang diukur tidak konsisten. Untuk menentukan secara lebih akurat efek potensial dari EED ibu terhadap hasil kehamilan yang merugikan, disarankan untuk melakukan penelitian komprehensif yang meneliti berbagai biomarker yang lebih luas pada titik waktu kehamilan yang berbeda.

**Kata kunci:** Maternal environmental enteric dysfunction, ibu hamil, hasil kelahiran buruk.



## 2.1. Pendahuluan

Kehamilan merupakan fase yang sangat penting dalam rangkaian kehidupan manusia (Almond & Currie, 2011), terutama selama trimester pertama dan kedua ketika organ-organ janin mengalami pematangan dan penyempurnaan yang krusial (Bhattacharya & Stubblefield, 2016). Pentingnya periode ini tidak dapat diabaikan, dengan kekurangan nutrisi yang berpotensi mengakibatkan hasil yang merugikan, seperti pertumbuhan janin yang terhambat, terutama ketika janin mengalami proliferasi yang cepat (Lynna Y. Littleton, 2001; Niranjana Bhattacharya, 2016; Victora et al., 2008). Hasil kehamilan yang buruk memiliki implikasi kesehatan jangka panjang (Bachti Alisjahbana MD, 2019; Saw et al., 2018). Meskipun ada banyak literatur yang menunjukkan hubungan antara peradangan pada ibu, malnutrisi pada ibu, dan hasil kelahiran yang buruk, hubungan antara EED dan hasil kehamilan yang buruk masih belum banyak diketahui.

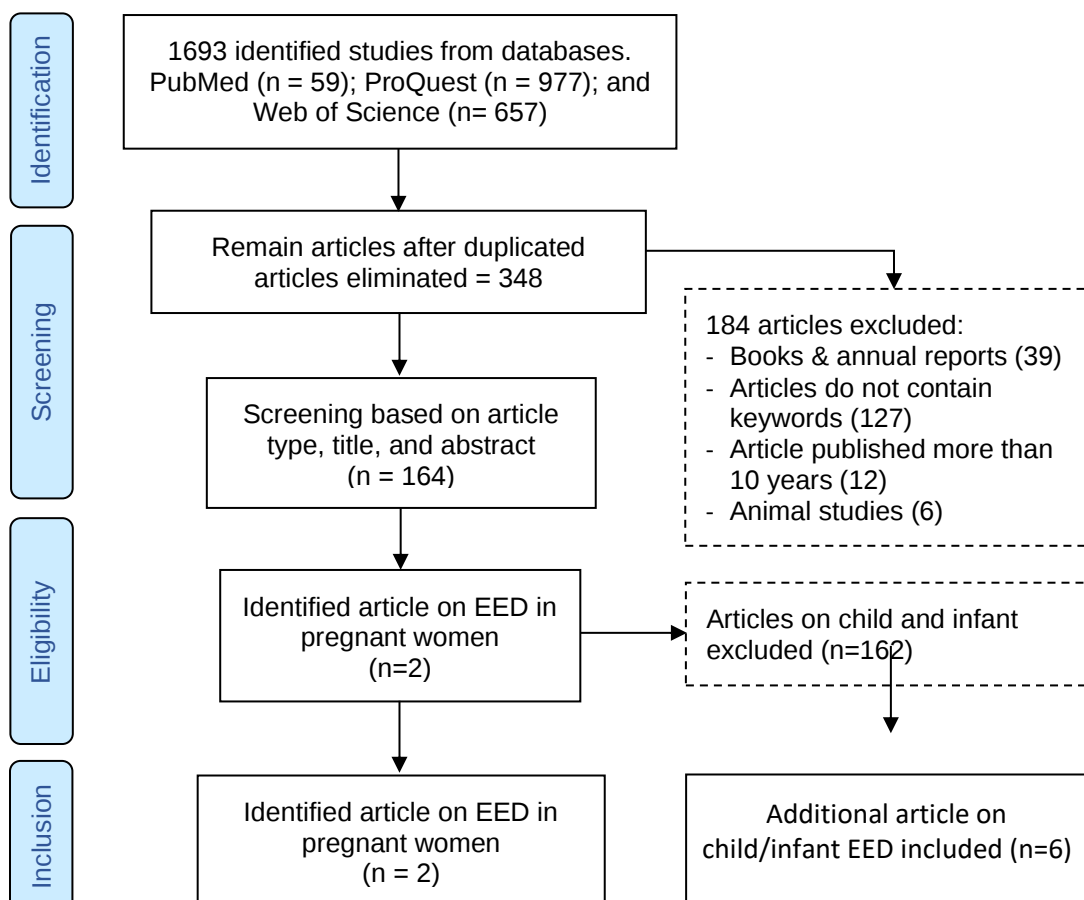
EED merupakan kondisi peradangan yang mempengaruhi usus halus, yang bermanifestasi melalui perubahan struktur usus, berkurangnya kemampuan penyerapan, dan fungsi barrier yang terganggu (Crane, Jones, & Berkley, 2015; DM Denno, Tarr, & Nataro, 2017; J. M. Lauer et al., 2018; Owino et al., 2016; Petri, Naylor, & Haque, 2014; Trehan, Kelly, Shaikh, & Manary, 2016). Terdapat pandangan umum bahwa EED muncul akibat paparan yang berkepanjangan terhadap patogen tinja, terutama di lingkungan dengan kondisi air, sanitasi, dan kebersihan yang tidak memadai (George et al., 2015; Jean H. Humphrey, 2009; J. H. Humphrey, 2009; Kosek, 2017; Audrie Lin et al., 2013; A. Lin et al., 2013). Literatur juga menunjukkan bahwa intervensi WASH sangat penting dalam mencegah penularan patogen dengan mengurangi kontaminan lingkungan, dengan bukti empiris yang mendukung keefektifannya dalam mengurangi kejadian EED (Arnold & Colford, 2007; Clasen et al., 2015; Freeman et al., 2014; Audrie Lin et al., 2013; Luby et al., 2001). Terlepas dari pengamatan ini, mengidentifikasi faktor risiko spesifik untuk EED tetap menjadi tantangan, menyoroti kompleksitas interaksi multifaktorial yang terlibat dalam perkembangannya.

EED merupakan masalah kesehatan global yang memprihatinkan, terutama karena prevalensinya yang tinggi di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah (LMIC) (Harper, Mutasa, Prendergast, Humphrey, & Manges, 2018). Secara global, penelitian sebelumnya tentang EED terutama berfokus pada bayi dan anak-anak, sementara penelitian tentang EED selama kehamilan masih sangat terbatas. Terdapat kurangnya pemahaman tentang kemungkinan hubungan antara EED pada ibu dan hasil kehamilan yang buruk, dalam berbagai aspek dan jalur. Tinjauan ini bertujuan untuk membahas literatur yang relevan yang telah mempelajari EED ibu dalam kaitannya dengan hasil kelahiran. Bukti yang tersedia disintesis untuk memberikan pemahaman lebih lanjut tentang dampak potensial dari EED selama kehamilan terhadap hasil



## 1.2 Metode

Tinjauan literatur ini mencakup pendekatan yang luas terhadap istilah pencarian EED dan mencakup beberapa jenis hasil kehamilan yang buruk agar memungkinkan berbagai penelitian dapat teridentifikasi. Strategi pencarian diuraikan di bawah ini. Strategi pencarian dan seleksi.



**Gambar 2.1.** PRISMA flowchart of the article screening process

Peneliti melakukan tinjauan naratif dengan mengikuti pedoman PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), seperti yang ditunjukkan pada Gambar 2.1. Pencarian dilakukan dengan menggunakan database elektronik, termasuk PubMed, ProQuest, dan Web of Science, untuk literatur lengkap yang diterbitkan antara 1 Januari 2014, dan 1 Januari 2024, dalam menggunakan kata kunci pencarian 'maternal environmental enteric pathogen' AND 'adverse birth outcomes' OR 'adverse birth outcomes'. Abstrak dan teks lengkap disaring secara independen. Berdasarkan hasil, populasi, lokasi, hasil, domain EED, jenis biomarker yang teridentifikasi, dan hasil kehamilan yang buruk dicatat. Semua referensi ditransfer ke



perangkat lunak manajemen kutipan EndNote 20 (Thomson Reuters, Toronto ON, Kanada), dan duplikasi referensi dieliminasi.

### 2.2.1 Kriteria eligibilitas

Kriteria pemilihan untuk tinjauan ini didasarkan pada kerangka kerja PICO (population, intervention, comparator, and outcome), seperti yang tercantum dalam Tabel 2.1. Populasi yang menjadi perhatian dalam penelitian ini adalah ibu hamil dari segala usia yang memiliki setidaknya satu domain EED dan hasil persalinan yang diukur. Kami secara khusus menekankan inklusi penelitian pada manusia untuk memastikan relevansi dan penerapan temuan pada populasi manusia. Tidak ada kriteria eksklusi khusus untuk penelitian dari negara-negara berpenghasilan tinggi.

**Tabel 2.1.** Variabel PECO (Population, Exposure, Comparator, Outcome)

| Variables  | Elements                                 |
|------------|------------------------------------------|
| Population | Pregnant women and their newborn infants |
| Exposure   | Measurement of EED during pregnancy      |
| Comparator | No EED exposure during pregnancy         |
| Outcome    | Adverse pregnancy outcomes               |

### 2.2.2 Ekstraksi dan pelaporan informasi

Informasi diekstraksi dari setiap studi dan informasi yang dilaporkan termasuk penulis, tujuan studi, jumlah subjek, desain studi, lokasi studi, domain EED, biomarker EED, hasil kelahiran yang diukur, dan temuan yang relevan, seperti yang ditunjukkan pada Tabel 2.2.

### 2.2.3 Penilaian Kualitas dan Analisis Data

Penilaian kualitas dari semua penelitian yang dimasukkan dalam kajian ini dievaluasi dengan menggunakan Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT) (Hong et al., 2018). Alat penilaian ini terdiri dari dua pertanyaan penyaringan untuk semua jenis penelitian dan lima pertanyaan penilaian kualitas (Hong et al., 2018). Proses peninjauan dimulai dengan menggunakan pertanyaan penyaringan untuk meninjau studi yang sesuai yang berpotensi dinilai oleh alat MMAT. Kemudian, semua penelitian yang ditinjau dinilai menggunakan lima pertanyaan penilaian kualitas berdasarkan kategori yang sesuai untuk setiap penelitian

## 2.3 Hasil dan Pembahasan

### 2.3.1 Konsep EED

EED adalah gangguan inflamasi atau peradangan subklinis pada usus halus (J. M. Lauer, C. P. Duggan, L. M. Ausman, J. K. Griffiths, P. Webb, E. Agaba, dkk., 2018). EED ditandai dengan perubahan struktur dan fungsi usus, yang berkurangnya luas permukaan penyerapan dan gangguan fungsi kondisi ini diperkirakan berkembang sebagai akibat dari paparan lingkungan dari air minum, sanitasi, dan kondisi kebersihan buruk (J. M. Lauer, C. P. Duggan, L. M. Ausman, J. K. Griffiths, P. Asha, dkk., 2018; Prendergast dkk., 2015). EED merupakan faktor yang signifikan mempengaruhi terjadinya stunting, perkembangan fisik, dan pada akhirnya menyebabkan peningkatan morbiditas dan



mortalitas (Cheng et al., 2017). EED mengacu pada gangguan fungsi usus subklinis yang umum terjadi di negara-negara tropis dan berpenghasilan rendah (Marie, Ali, Chandwe, Petri, & Kelly, 2018).

EED paling jelas didiagnosis dengan mengamati perubahan histologi usus halus yang dijelaskan dengan baik. Endoskopi saluran cerna bagian atas dengan biopsi saat ini merupakan standar emas untuk diagnosis. Namun, sifat invasif dari pendekatan ini membuatnya tidak cocok untuk studi penelitian berbasis populasi. Beberapa biomarker untuk EED telah diusulkan untuk mengukur berbagai aspek EED, termasuk permeabilitas usus, penyerapan, dan peradangan. Salah satu penanda yang umum digunakan adalah uji penyerapan gula ganda laktulosa:manitol (L:M). Meskipun uji L:M merupakan proksi yang banyak digunakan untuk EED, uji ini memiliki beberapa keterbatasan. Selain memakan waktu dan mahal untuk dikelola, tes ini tidak memiliki studi evaluasi formal, dan korelasinya dengan gejala EED dan hasil pertumbuhan masih menjadi bahan perdebatan (Lauer et al., 2018).

### 2.3.2 Biomarker EED

Hingga saat ini, tidak ada satu pun biomarker yang diketahui secara akurat berfungsi sebagai indikator gangguan fungsi usus yang menyebabkan gangguan perkembangan janin. Namun, beberapa penanda dapat diidentifikasi sebagai konsekuensi dari fungsi usus yang terganggu, seperti penanda peradangan, permeabilitas, penyerapan usus, dan translokasi mikroba. Penelitian sebelumnya mengenai EED selama kehamilan telah memeriksa biomarker darah serum. Namun, berdasarkan bukti yang ada, biomarker darah serum pada akhirnya berfungsi sebagai indikator untuk mengidentifikasi peningkatan permeabilitas saluran cerna, yang dianggap homogen, karena permeabilitas usus juga dapat diidentifikasi melalui pemeriksaan sampel tinja (K. M. Harper, M. Mutasa, A. J. Prendergast, J. Humphrey, & A. R. Manges, 2018; Keusch dkk., 2014; Christine M McDonald dkk., 2016).

Tidak hanya biomarker serum darah, penelitian EED sebelumnya selama kehamilan juga telah mengidentifikasi biomarker fungsi penyerapan usus dengan mengukur kadar L:M urin. Namun, fitur utama EED, seperti biomarker inflamasi dan permeabilitas usus, tidak diidentifikasi dalam penelitian tersebut. Hal ini menunjukkan keterbatasan studi EED yang ada selama kehamilan, yang menekankan perlunya penelitian lebih lanjut yang mengidentifikasi biomarker EED yang lebih komprehensif, termasuk biomarker inflamasi usus melalui pemeriksaan tinja, dan biomarker untuk fungsi penyerapan dan permeabilitas usus melalui analisis sampel urin.

Secara rinci, patofisiologi biomarker EED dapat diuraikan sebagai berikut:

#### 1. Inflamasi dan Permeabilitas Usus

Peradangan dan permeabilitas usus merupakan ciri-ciri utama EED. Dalam penelitian EED sebelumnya, peradangan dan permeabilitas usus diidentifikasi dengan menilai konsentrasi myeloperoxidase (MPO), neopterin (NEO), dan  $\alpha$ -1-antitripsin (AAT) melalui pemeriksaan tinja non-diare (SA Richard et al., 2019), (McCormick et al., 2019), (Guerrant et al., 2016), (M. Kosek et al., 2013). Secara berfungsi sebagai penanda aktivasi neutrofil, NEO menunjukkan helper, dan AAT adalah penanda kehilangan protein dan usus (McCormick et al., 2019). Biomarker ini telah digunakan untuk tinja pencernaan dalam konteks penyakit kronis, seperti penyakit IBD). Namun, tidak ada ambang batas yang ditetapkan untuk biomarker yang dapat dianggap sebagai tingkat normal atau indikasi



ketidaknormalan. Namun, konsentrasi biomarker tinja ini secara langsung terbukti berkorelasi dengan jumlah patogen yang terdeteksi dalam tinja, terutama untuk patogen yang bersifat enteroinvasif atau yang menyebabkan gangguan mukosa (McCormick et al., 2017).

MPO adalah protein lisosom yang dilepaskan ke dalam fagosom neutrofil selama proses degranulasi. Di dalam fagosom neutrofil, MPO bereaksi dengan hidrogen peroksida dan halida untuk membentuk asam hipoklorit atau dengan tirosin untuk membentuk radikal tirosil. Agen-agen ini sangat sitotoksik dan dapat dilepaskan dari sel untuk menghancurkan mikroorganisme asing. Namun, agen-agen toksik ini juga dapat merusak jaringan normal dan menginduksi peradangan (Hansberry, Shah, Agarwal, & Agarwal, 2017; Masoodi et al., 2012; Reshetnikov et al., 2018). Jika terjadi peradangan, lapisan mukosa pelindung mengalami perubahan, sehingga memungkinkan neutrofil melintasi dinding usus (Wagner, Peterson, Ridefelt, Sangfelt, & Carlson, 2008). Leukosit aktif menyusup ke dalam mukosa dan dapat dideteksi dalam tinja karena kebocoran ke dalam lumen usus. Namun, penentuan neutrofil dalam tinja tidak cukup karena umurnya yang pendek, yang berarti bahwa sampel harus diperiksa dalam beberapa jam setelah pengumpulan. Selama eksaserbasi akut, neutrofil, setelah bermigrasi ke mukosa usus, akan mendegradasi zat-zat seperti MPO ke dalam lumen usus. Dengan demikian, konsentrasi MPO tinja dapat digunakan sebagai biomarker pada pasien dengan peradangan usus (Masoodi et al., 2012).

Sementara itu, penanda yang digunakan untuk mengidentifikasi kehilangan protein dan permeabilitas usus adalah  $\alpha$ 1-AT (McCormick et al., 2019).  $\alpha$ 1-AT adalah protein yang dilepaskan selama peradangan untuk melindungi sel dari enzim proteolitik yang dilepaskan oleh neutrofil selama infeksi (de Serres & Blanco, 2014). Namun,  $\alpha$ 1-AT tidak disintesis di usus, dan keberadaan  $\alpha$ 1-AT dalam feses mencerminkan hilangnya protein dan peningkatan permeabilitas dari darah ke dalam lumen usus (de Serres & Blanco, 2014).

## **2. Fungsi Penyerapan dan Permeabilitas Usus**

Biomarker yang paling banyak diterima untuk menilai integritas epitel dan permeabilitas usus adalah tes penyerapan gula ganda, meskipun memiliki beberapa keterbatasan. Rasio lactulose-mannitol (L:M) atau lactulose-rhamnose (L:R) yang lebih tinggi telah digunakan sebagai indikator EED (KM Harper et al., 2018; MI Ordiz et al., 2016).

Uji L:M telah menjadi tes gula ganda yang paling populer digunakan untuk menilai fungsi lapisan usus selama lebih dari 3 dekade. Penyerapan monosakarida mannitol dan disakarida laktulosa sering digunakan untuk mencerminkan permeabilitas transelular dan paraseluler, sehingga kerusakan mukosa sel dan isak akan mempengaruhi penurunan penyerapan mannitol dan yerapan laktulosa. Meskipun model ini masih kontroversial, uji L:M ifaat dalam mengidentifikasi malabsorpsi dan perubahan us di antara pasien yang mengalami gangguan seperti penyakit akit radang usus (G. O. Lee et al., 2014), dan merupakan tes perubahan fungsi penyerapan usus. dalam konteks penelitian yang mengukur penyebab dan konsekuensi EED. Sebagai contoh, uji L:M



telah digunakan dalam penelitian yang menilai EED pada anak-anak, dan beberapa studi telah menemukan bahwa rasio L:M berhubungan dengan gangguan penyerapan nutrisi dan gangguan pertumbuhan pada anak-anak seperti stunting (Guerrant et al., 2016), (K. M. Harper et al., 2018), (M. Kosek et al., 2013).

Namun demikian, kegunaan rasio L:M untuk penelitian EE tetap dibatasi. Heterogenitas dalam protokol pengujian, kinerja instrumental, dan pelaporan tidak memungkinkan untuk perbandingan nilai yang dilaporkan di seluruh studi. Perbedaan dalam protokol pengujian, terkait dengan dosis gula yang diberikan, osmolaritas larutan, dan waktu pengumpulan urin, diketahui mempengaruhi konsentrasi gula urin dan rasio L:M terakhir (G. O. Lee et al., 2014). Seperti pada studi terbaru (J. M. Lauer, C. P. Duggan, L. M. Ausman, J. K. Griffiths, P. Webb, E. Agaba, et al., 2018) yang menilai tentang hubungan antara hasil kelahiran yang buruk dengan biomarker EED, mendapatkan hasil bahwa rasio L:M tidak memiliki pengaruh dengan periode kandungan yang singkat dan pengurangan panjang bayi saat lahir.

Tidak ada referensi internasional atau standar pengukuran yang dapat dijadikan standardisasi uji laktulosa dan manitol. Karena nilai L:M tidak dapat dibandingkan dengan standar yang ditetapkan oleh laboratorium, titik di mana hasil tes dikatakan 'abnormal' umumnya ditentukan berdasarkan pada penelitian-penelitian atau perbandingan dari standar beberapa laboratorium.

### **3. Translokasi Mikroba**

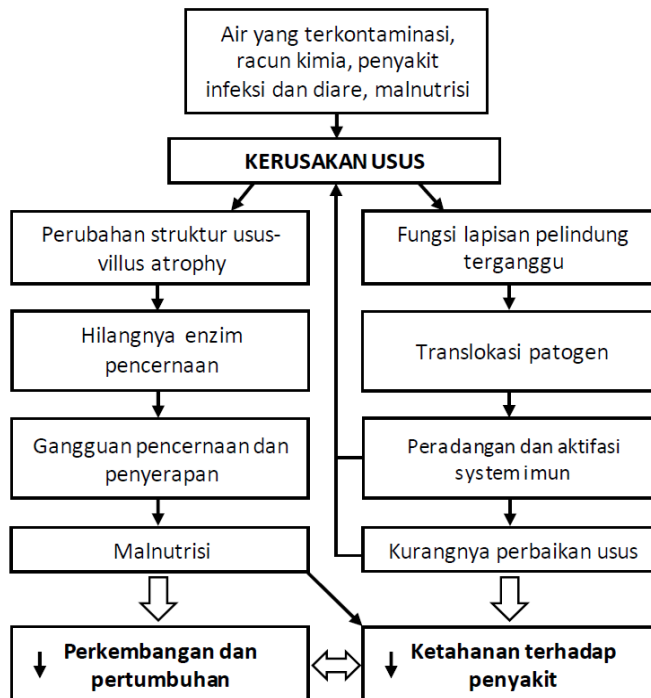
Translokasi mikroba adalah kondisi dimana lewatnya mikroba atau produk mikroba yang bersifat sangat imunogenik, melalui lapisan epitel ke dalam lamina propria dan kelenjar getah bening mesenterik lokal. Lipopolysaccharide (LPS) dan flagellin merupakan dua komponen luar dari struktur bakteri yang sering digunakan untuk mengidentifikasi translokasi mikroba. Peningkatan plasma *endotoxin core antibody* (EndoCAb) dan Immunoglobulin G (IgG) dan A (IgA) anti-LPS digunakan untuk mengidentifikasi respons imun terhadap LPS sistemik (Benzoni et al., 2015; Brenchley & Douek, 2012; Pasternak et al., 2010). Antibodi yang terbentuk terhadap LPS dan flagellin telah dijadikan sebagai indikator untuk mengidentifikasi peningkatan permeabilitas gastrointestinal dan dapat menjadi marker EED (C. M. McDonald et al., 2016).

#### **2.3.3 Patofisiologi EED**

Penularan patogen enterik terjadi melalui fekal-oral seperti air, makanan, fomit, tangan, dan alat. Paparan berulang terhadap patogen fekal akan mengakibatkan peradangan usus kronis dan diduga berkontribusi terhadap kejadian EED (A. Lin et al., 2019) (de Serres & Blanco, 2014). EED adalah sebuah gangguan peradangan pada usus kecil yang ditandai dengan terjadinya perubahan morfologi

an daya serap usus, dan gangguan fungsi usus secara umum (J. Duggan, L. M. Ausman, J. K. Griffiths, P. Webb, B. Bashaasha, et al., 2015).





**Gambar 2.2.** Pathways of *Environmental Enteropathy* (McKay, Gaudier, Campbell, Prentice, & Albers, 2010)

Peradangan sistemik terjadi akibat peningkatan permeabilitas usus, yang memungkinkan terjadinya translokasi bakteri dan/atau lewatnya zat yang berpotensi untuk menghasilkan respons inflamasi. Aspek lain adalah adanya perubahan mikrobiota usus. Dengan demikian, mekanisme berikut ini dapat ditetapkan untuk mengetahui kejadian EED: (1) peningkatan permeabilitas usus; (2) translokasi bakteri; (3) radang usus; (4) peradangan sistemik; (5) dysbiosis; (6) malabsorpsi nutrisi (D. M. Denno, Tarr, & Nataro, 2017; J. M. Lauer, C. P. Duggan, L. M. Ausman, J. K. Griffiths, P. Webb, E. Agaba, et al., 2018; Owino et al., 2016; Trehan, Kelly, Shaikh, & Manary, 2016)

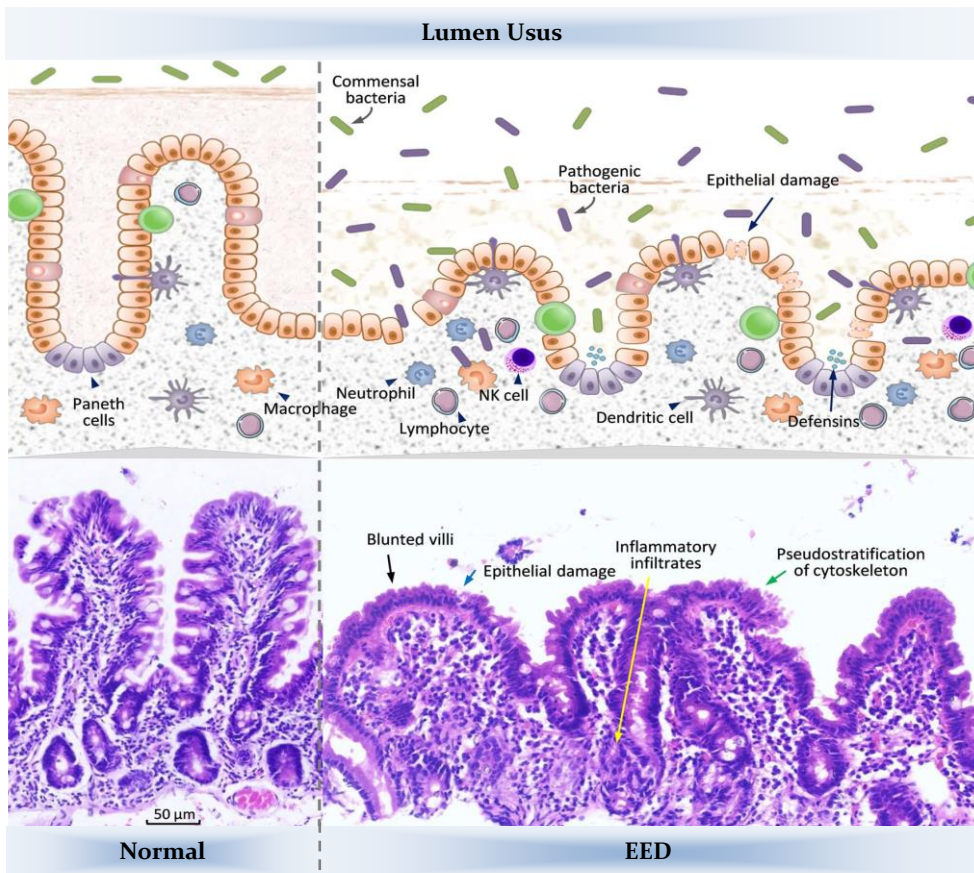
Peradangan usus kronis dapat merusak lapisan epitel usus, mengakibatkan gangguan permeabilitas usus. Peningkatan permeabilitas usus selanjutnya dapat menyebabkan translokasi atau kebocoran isi luminal usus nonfisiologis, termasuk mikroba dan produk mikroba, ke dalam aliran darah. Selanjutnya, translokasi mikroba dapat mengakibatkan peradangan sistemik seperti halnya peradangan sistemik (Figuro, Haskey, & Campbell, 2018; Saw et al., 2018; Wagner et al., 2018)



Salah satu faktor yang sering dikaitkan dengan peradangan usus adalah malnutrisi. Malnutrisi dapat menghambat pertumbuhan dengan mengurangi sintesis protein, pelepasan protein pengikat hormon pertumbuhan, menekan nafsu makan, dan meningkatkan kebutuhan energi untuk proses inflamasi (Figuro, Haskey, & Campbell, 2018; Saw et al., 2018; Wagner et al., 2018)

metabolisme (Robert E. Black et al., 2013; N. T. Iqbal et al., 2019; Victora et al., 2008).

Sedangkan pada ibu hamil, dampak peradangan usus yang paling utama adalah absorpsi zat gizi yang kurang optimal, sehingga akan menjadi faktor penyebab terjadinya KEK. Ibu hamil dengan kondisi kurang energi kronis akan berdampak kepada bayi yang lahir dengan status gizi buruk, termasuk IUGR dan BBLR (D. Denno, VanBuskirk, KM, Nelson, ZC, Musser, CA, Tarr, Pl., 2016; Marie et al., 2018).



**Gambar 2.3** Visualisasi hasil biopsi usus menggunakan mikroskop *confocal laser endomicroscopy* pada sukarelawan dewasa dengan EED (Trehan et al., 2016)

#### 2.3.4 Water, Sanitation and Hygiene (WASH) dan EED

Salah satu faktor tidak langsung penyebab stunting adalah *water, sanitation, and hygiene* yang terdiri dari sumber air minum, kualitas air minum, kepemilikan toilet, dan kebersihan yaitu kebiasaan cuci tangan. Distribusi geografis EED paling umum terjadi di daerah dengan akses yang terbatas ke air minum dan sanitasi yang lebih baik. Kualitas WaSH yang buruk telah berkontribusi terhadap stunting melalui berbagai mekanisme dan jalur seperti diare kronis pada anak-anak (Arnold & Colford, 2007; Humphrey, 2009; Audrie et al., 2020).



Humphrey (2009) mengidentifikasi bahwa EED disebabkan oleh bakteri tinja yang tertelan dalam jumlah besar oleh anak-anak yang hidup dalam kondisi sanitasi dan kebersihan yang buruk. Temuan ini memberikan dasar bahwa penyebab utama dari sanitasi dan kebersihan yang buruk hingga stunting adalah EED dan bukan diare seperti yang telah dipahami selama ini (Humphrey, 2009).

Kompleksitas jalur penularan, keragaman patogen, kondisi lingkungan, dan interaksi antara lingkungan dan perilaku manusia dapat meningkatkan risiko kontaminasi patogen lingkungan ke tubuh manusia. Perbaikan kualitas air minum sebelum dikonsumsi dan mencuci tangan dengan air dan sabun dapat menurunkan resiko kontaminasi patogen melalui jalur *fecal-oral* (Arnold & Colford, 2007; Clasen et al., 2015; Freeman et al., 2014; Luby et al., 2001). Sebagai pencegahan, penerapan teknologi dan perilaku yang bertujuan untuk mencegah penularan patogen seperti mencegah kontak manusia dan mencuci dengan sabun pada saat-saat tertentu (misalnya, setelah buang air besar dan sebelum makan) adalah beberapa rekomendasi untuk mencegah peningkatan stunting (Cumming & Cairncross, 2016) (Audrie Lin et al., 2013).

### 2.3.5 EED pada ibu EED ibu dan hasil kelahiran yang buruk

Pencarian secara elektronik mengidentifikasi 1693 abstrak dan artikel yang berpotensi relevan. Setelah menghilangkan duplikasi, tersisa 348 artikel (Gambar 2.1). Tinjauan terhadap jenis, judul, dan abstrak menghasilkan sebanyak 184 artikel yang tidak memenuhi syarat. Dari jumlah tersebut, 39 artikel merupakan penelitian yang ditemukan dalam buku dan annual report, 127 tidak mengandung keyword yang relevan, 12 diterbitkan lebih dari 10 tahun yang lalu, dan enam artikel merupakan laporan yang berfokus pada penelitian pada hewan. Dari 164 artikel yang dipilih untuk kajian teks lengkap, 162 artikel tidak disertakan karena berfokus pada pengukuran EED pada bayi dan anak-anak, bukan pada ibu hamil. Akibatnya, hanya dua penelitian yang dimasukkan dalam tinjauan akhir, seperti yang ditunjukkan pada Tabel 2.3.

**Tabel 2.3.** Ringkasan literatur sebelumnya tentang EED ibu dan hasil kehamilan yang buruk

| Karakteristik | Artikel 1                                                                                                        | Artikel 2                                                                                                          |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Author        | Lauer <i>et al</i> , 2018                                                                                        | Kirby <i>et al</i> , 2022                                                                                          |
| Tujuan        | Memeriksa hubungan antara EED ibu dan hasil kelahiran yang buruk pada sampel ibu hamil dan bayi yang baru lahir. | Memeriksa hubungan antara biomarker EED dengan hasil kelahiran pada ibu hamil dengan human immunodeficiency virus. |
| Subjects      | 258 pregnant women                                                                                               | 706 HIV-infected pregnant women                                                                                    |
|               | Prospective cohort study; peri-urban district. Mukono, Uganda                                                    | Cohort study; Urban. Dar es Salaam, Tanzania                                                                       |



|                   |                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EED domain        | Intestinal permeability<br>Inflammatory response to increased bacterial translocation                                                                                                  | Inflammatory response to increased bacterial translocation<br>Systemic inflammation<br>Epithelial damage                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| EED biomarker     | Lactulose:mannitol (L:M)<br>Percentage of lactulose excretion (%LE)<br>Anti-flagellin IgG<br>Anti-flagellin IgA<br>Anti-LPS IgG<br>Anti-LPS IgA                                        | Anti-flagellin IgG<br>Anti-flagellin IgA<br>Anti-LPS IgG<br>Anti-LPS IgA<br>Soluble CD14 (sCD14)<br>Intestinal-fatty acid binding protein (I-FABP)                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Outcome kelahiran | Infant gestational age<br>Birth length<br>Length-for-age z score (LAZ) at birth                                                                                                        | Birthweight<br>Gestational duration<br>Birth weight-for-gestational age                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Findings          | Dalam model adjusted, kadar Ig anti-flagellin dan anti-LPS ibu secara signifikan berhubungan dengan usia kehamilan yang lebih pendek dan berkurangnya panjang bayi dan LAZ saat lahir. | Biomarker EED ibu tidak secara signifikan terkait dengan berat badan lahir, usia kehamilan, atau berat badan lahir-untuk-usia kehamilan<br>Konsentrasi I-FABP yang lebih tinggi dikaitkan dengan risiko lahir mati yang lebih besar.<br>Alpha-1-acid glycoprotein (AGP) yang lebih tinggi berhubungan dengan berat badan lahir rendah (BBLR) dan peningkatan risiko bayi kecil untuk usia kehamilan (SGA) saat lahir. |

EED pada ibu hamil adalah gangguan inflamasi subklinis pada usus halus yang berkembang akibat paparan kronis terhadap enteropatogen karena kondisi sanitasi dan higiene yang buruk di lingkungan dengan sumber daya yang rendah (Arnold & Colford, 2007; Humphrey, 2009; Jacqueline M Lauer *et al.*, 2018; Lin *et al.*, 2013; Prendergast *et al.*, 2015; Rogawski McQuade *et al.*, 2020). Beberapa penelitian telah menyoroti pentingnya memahami dampak EED ibu terhadap hasil kelahiran.

Studi pertama yang diketahui menyelidiki biomarker EED selama kehamilan dan



Optimized using  
trial version  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

hasil kelahiran yang buruk dilakukan oleh J. M. Lauer *et al.* (2018) pada. Mereka meneliti dua panel biomarker EED, yang meliputi tes serum, pada 258 wanita hamil. Model regresi linier yang disesuaikan kadar IgG anti-flagellin dan anti-LPS ibu, tetapi bukan kadar IgA, terkait dengan usia kehamilan yang lebih pendek, panjang bayi yang LAZ yang lebih rendah saat lahir. Penanda-penanda ini tidak terkait saat lahir, namun secara signifikan berkorelasi dengan WLZ bayi yang

lebih tinggi saat lahir. Sebaliknya, hasil kelahiran primer dan sekunder tidak terkait dengan rasio  $\ln L:M$  ibu atau  $\ln \%LE$ . Penting untuk dicatat bahwa evaluasi subjektif tidak termasuk dalam analisis ini. Selain itu, kadar biomarker serum dan rasio  $L:M$  menunjukkan korelasi negatif yang sederhana. Namun, meskipun biomarker yang terkait dengan peradangan usus dan permeabilitas merupakan aspek penting dari EED (McCormick et al., 2019; Richard et al., 2019), biomarker tersebut tidak teridentifikasi dalam penelitian ini.

Dalam penelitian awal Kirby *et al.*, mengenai EED selama kehamilan, wanita hamil yang tinggal di Dar es Salaam, Tanzania dan hidup dengan human immunodeficiency virus (HIV) diperiksa. Penelitian ini tidak menemukan hubungan antara biomarker EED ibu yang terkait dengan translokasi mikroba (Ig anti-LPS, Ig anti-flagellin, sCD14) atau kerusakan epitel usus (IFABP) dengan hasil kehamilan primer, seperti berat lahir, durasi kehamilan, atau berat lahir untuk usia kehamilan. Namun, penelitian ini menemukan bahwa peningkatan kuartil I-FABP ibu dan peningkatan konsentrasi IgA anti-LPS, keduanya dikenal sebagai biomarker disfungsi enterik lingkungan (EED) yang mengindikasikan kerusakan epitel usus dan translokasi mikroba, berkorelasi dengan peningkatan risiko lahir mati, yang berfungsi sebagai hasil sekunder dalam penelitian ini. Selain itu, diamati bahwa peningkatan AGP, penanda peradangan sistemik, dikaitkan dengan penurunan berat badan lahir dan peningkatan risiko kelahiran bayi dengan berat badan lahir rendah.

Salah satu temuan yang mencolok dalam tinjauan ini adalah bahwa kedua studi yang disertakan melaporkan bahwa biomarker EED dan inflamasi sistemik pada ibu secara signifikan terkait dengan hasil kelahiran yang buruk. Tantangannya terletak pada pemahaman yang jelas tentang hubungan antara variabel untuk setiap jalur yang diusulkan dalam model kerangka kerja konsensus EED. Selain itu, penelitian kedua yang disertakan dalam tinjauan ini melibatkan ibu hamil dengan HIV yang diketahui mengalami peradangan sistemik, salah satu domain dari EED, meskipun definisi EED yang sebenarnya masih tidak konsisten.

Meskipun faktor risiko spesifik belum teridentifikasi secara pasti dan mekanisme EED pada ibu hamil menyebabkan hasil kelahiran yang buruk belum terdefinisi dengan baik, sangat penting untuk memastikan pemahaman yang menyeluruh mengenai bagaimana kondisi morfologi ibu hamil mendukung penyerapan nutrisi yang optimal dan menjaga kecukupan nutrisi bagi ibu dan janin yang sedang berkembang. Sebagai contoh, pada ibu hamil, konsekuensi utama dari peradangan usus adalah penyerapan nutrisi yang tidak optimal, sehingga menjadi kontributor utama timbulnya kekurangan energi protein (KEP). Dampak KEP pada ibu hamil dapat merembet hingga ke bayi, yang berpotensi menyebabkan hasil yang buruk, termasuk lahir dengan status gizi yang buruk (Denno, 2016; Marie, Ali, Chandwe, Petri, & Kelly, 2018; Prince et al., 2016). Oleh karena itu, pentingnya memahami EED sejak awal kehamilan menjadi sangat



Optimized using  
trial version  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

### ometrik Penelitian Global Tentang EED

etrik dikumpulkan dari database Scopus, yang dipilih karena omprehensif dan kualitas konten yang dipublikasikan. Pencarian menggunakan kata kunci "environmental enteric dysfunction" OR

"environmental enteropathy" OR "tropical enteropathy", berdasarkan judul, abstrak, dan kata kunci. Jenis dokumen dibatasi pada artikel asli, artikel ulasan, dan makalah konferensi. Setelah tahap pengumpulan data, proses pembersihan dilakukan melalui perangkat lunak OpenRefine untuk menstandarisasi kata kunci dan menghindari duplikasi atau inkonsistensi dalam penulisan. Proses ini sangat penting untuk mengurangi bias dalam analisis kata kunci dan menjamin akurasi dalam perhitungan frekuensi. Analisis dan visualisasi data dilakukan melalui kombinasi perangkat lunak. VOSviewer digunakan untuk menganalisis dan memvisualisasikan jaringan kata kunci, yang menggambarkan hubungan antara konsep-konsep dalam studi EED.

### 2.3.7 Karakteristik umum tren publikasi EED

Analisis bibliometrik ini berpusat pada publikasi terkait EED yang diperoleh dari database Scopus. Penggunaan database Scopus untuk jenis tinjauan ini merupakan praktik yang umum dilakukan karena cakupannya yang komprehensif dan reputasinya sebagai sumber data akademis yang dapat diandalkan (Mongeon & Paul-Hus, 2016). Seperti yang diilustrasikan pada Gambar 2.4, data bibliometrik ini mengungkapkan perkembangan signifikan dalam penelitian EED selama lima dekade terakhir, dari tahun 1972 hingga 2024. Sebanyak 484 dokumen bersumber dari 201 jurnal, yang menunjukkan tingkat pertumbuhan tahunan rata-rata sebesar 5,06%. Usia rata-rata dokumen relatif muda (8,33 tahun), dan jumlah rata-rata kutipan per dokumen relatif tinggi (31,89).



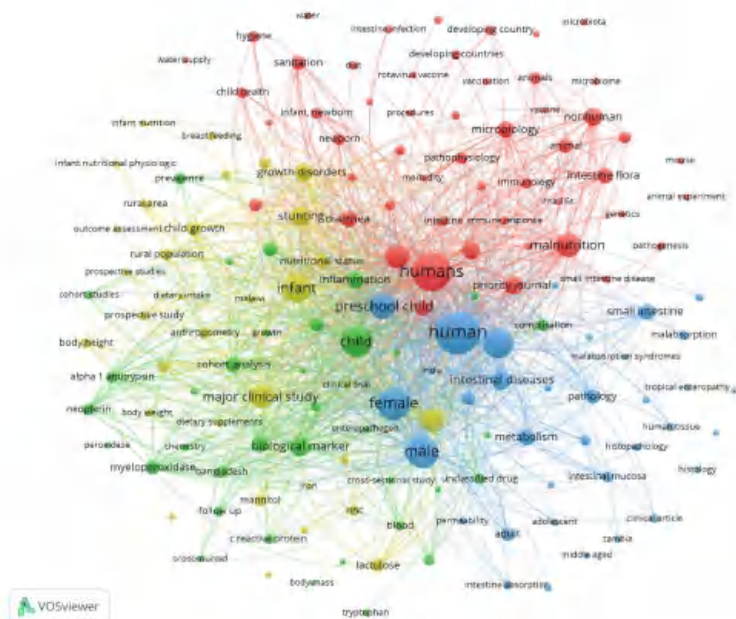
Gambar 2.4 Ringkasan informasi bibliometrik penelitian EED

Jumlah rata-rata penulis per dokumen adalah 10,1, dengan 64,46% dokumen melibatkan kolaborasi internasional. Hal ini mencerminkan sifat global dari EED dan pentingnya upaya kolaboratif antar negara untuk mengkaji masalah kesehatan masyarakat ini. Selain itu, sebagian besar dokumen berupa artikel (372) dan review (98), yang mengindikasikan fokus pada penelitian empiris dan sintesis pengetahuan yang sudah ada, yang sangat penting untuk memajukan pemahaman dan strategi intervensi untuk EED. Selain itu, analisis kami menegaskan adanya minat yang semakin besar g berkorelasi dengan meningkatnya kesadaran akan dampak EED global, terutama di negara-negara berkembang. Seperti yang telah iya dalam tinjauan sistematis yang mengevaluasi jalur EED dan Harper et al., 2018), EED telah diidentifikasi sebagai faktor kunci rhadap stunting pada anak-anak di negara-negara berpenghasilan h.



### 2.3.8 Analisis Kata Kunci terkait EED

Visualisasi jaringan penelitian EED menunjukkan empat kluster utama yang saling terkait, seperti yang diilustrasikan pada Gambar 2.5. Kluster hijau berfokus pada aspek klinis dan pertumbuhan anak, yang menekankan dampak EED terhadap stunting dan status gizi (Regassa, Belachew, Duguma, & Tamiru, 2024) melalui pengukuran antropometri dan studi kohort. Kluster merah berfokus pada aspek mikrobiologi dan imunologi, yang menyelidiki interaksi antara mikrobiota usus, sistem kekebalan tubuh, dan patogen enterik (Tickell, Atlas, & Walson, 2019). Cluster biru berfokus pada manifestasi klinis dan patologis EED pada manusia, terutama gangguan penyerapan usus dan penyakit usus terkait, dan mencakup analisis histopatologi dan penilaian fungsi usus (Crane Rj Fau - Jones et al., 2015).



**Gambar 2.5.** Hubungan antara kata kunci yang muncul dalam penelitian EED

Klaster kuning menyoroti faktor lingkungan dan sosial yang memengaruhi PAUD, seperti akses terhadap air bersih, sanitasi (Budge, Parker, Hutchings, & Garbutt, 2019), dan kondisi kehidupan di daerah pedesaan di negara berkembang (Gizaw, Yalew, Bitew, Lee, & Bisesi, 2022). Keempat klaster ini mencerminkan kompleksitas EED dan perlunya pendekatan multidisiplin dalam studi dan penanganannya (Sullivan, 2021). Visualisasi ini menggambarkan hubungan antara berbagai aspek EED, mulai dari mekanisme biologis hingga faktor penentu sosio-Petri et al., 2014; Prendergast et al., 2015b; Trehan et al., 2016a), n pentingnya pemahaman yang holistik dan intervensi yang tuk menangani masalah kesehatan masyarakat yang kompleks ini 18).

## i Overlay

ang EED telah berkembang secara signifikan selama beberapa  
se awal, fokusnya adalah pada aspek klinis dan patologis dasar,

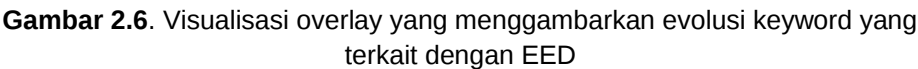


dengan penekanan pada manifestasi klinis dan efek fisiologis EED pada fungsi usus. Kata kunci seperti "intestinal diseases", "malabsorption," dan "pathology" mendominasi, yang mengindikasikan upaya untuk mendapatkan pemahaman dasar tentang EED pada manusia. Pada periode pertengahan (2014-2016), penelitian bergeser ke pemahaman yang lebih komprehensif tentang efek EED pada pertumbuhan dan perkembangan anak. Kata kunci seperti "child", "growth", dan "stunting" menjadi lebih mengemuka, disertai dengan meningkatnya perhatian pada nutrisi, diare, dan komponen mikrobiologi dan imunologi.

Tren terbaru (2016-2020) menunjukkan pergeseran lebih lanjut ke arah penelitian yang lebih spesifik dan mendalam. Fokus pada biomarker, peradangan, dan mikrobioma usus mencerminkan minat yang semakin besar terhadap aspek molekuler dan mikrobiologis dari EED. Munculnya uji klinis berskala besar dan analisis kohort menandakan upaya untuk memahami perkembangan EED secara longitudinal. Selain itu, meningkatnya perhatian terhadap faktor lingkungan dan sosioekonomi, seperti pasokan air dan sanitasi di negara-negara berkembang, menunjukkan pendekatan yang lebih holistik untuk memahami dan mengobati EED. Evolusi ini mencerminkan pergeseran dari pemahaman dasar tentang patologi ke pendekatan multidisiplin yang mencakup aspek pertumbuhan anak, nutrisi, mikrobiologi, dan faktor lingkungan dalam studi dan pengobatan EED.

Evolusi dalam fokus penelitian EED yang terlihat dalam analisis kata kunci mencerminkan pemahaman yang berkembang tentang kompleksitas kondisi ini. Sebuah tinjauan menekankan pergeseran dari fokus awal pada patologi dasar ke pendekatan yang lebih komprehensif yang mencakup mekanisme potensial, konsekuensi, dan strategi manajemen EED (Tickell et al., 2019), yang konsisten dengan tren yang terlihat pada analisis kata kunci yang diilustrasikan pada Gambar 7, di mana telah terjadi pergeseran dari fokus pada aspek klinis dan patologis menjadi pemahaman yang lebih menyeluruh tentang EED.





Ada kemajuan yang cukup besar dalam penelitian EED ibu dalam khir yang menjelaskan implikasi kesehatannya terhadap ibu dan an lebih banyak bukti. Beberapa kesenjangan pengetahuan masih akan lebih lanjut. Salah satu kesenjangan pengetahuan yang kritis isme biologis yang melaluinya EED mempengaruhi hasil kelahiran.

Meskipun penelitian telah mengidentifikasi hubungan antara EED ibu dan hasil seperti kelahiran prematur, berat badan lahir rendah, dan pembatasan pertumbuhan intrauterin, mekanisme biologis yang spesifik memerlukan penjelasan lebih lanjut. Memahami mekanisme yang kompleks ini sangat penting untuk mengembangkan intervensi yang ditargetkan dan pendekatan terapeutik untuk mengurangi efek EED pada hasil kehamilan.

Selain itu, konsekuensi jangka panjang dari EED pada kesehatan dan perkembangan anak masih perlu dinilai secara komprehensif. Studi longitudinal diperlukan untuk memantau kesehatan dan perkembangan bayi yang lahir dari ibu yang mengalami EED, memberikan bukti sejak bayi hingga masa kanak-kanak dan seterusnya. Informasi ini sangat penting untuk mengenali potensi risiko kesehatan dan menerapkan intervensi tepat waktu untuk mengatasi tantangan perkembangan yang mungkin muncul.

Kesenjangan pengetahuan penting lainnya dalam penelitian tentang EED ibu adalah mengidentifikasi beragam faktor yang memengaruhi perkembangan EED dan menilai prevalensi EED ibu di berbagai populasi dan wilayah geografis. Faktor lingkungan, variasi genetik, pola makan, dan praktik budaya dapat berkontribusi pada perbedaan yang diamati dalam kejadian dan tingkat keparahan EED. Penilaian yang lebih mendalam terhadap faktor-faktor ini sangat penting untuk menyesuaikan intervensi pada populasi tertentu dan memastikan keefektifannya dalam konteks geografis yang berbeda.

Selain itu, pengembangan tindakan pencegahan dan intervensi yang efektif untuk EED pada ibu masih dalam tahap awal. Mengidentifikasi strategi untuk mencegah atau meringankan EED selama kehamilan sangat penting untuk meningkatkan hasil kesehatan ibu dan anak. Strategi yang potensial dapat mencakup intervensi gizi, tindakan sanitasi, dan inisiatif kesehatan masyarakat untuk mengurangi faktor risiko lingkungan yang terkait dengan EED, seperti yang telah diterapkan dalam penelitian sebelumnya tentang EED pada anak-anak. Penelitian-penelitian ini menemukan bukti bahwa peningkatan air, sanitasi, dan kebersihan dapat mengurangi risiko kontaminasi patogen melalui jalur fecal-oral (Arnold & Colford, 2007; Clasen et al., 2015; Freeman et al., 2014; Luby et al., 2001).

Sangat penting untuk membina kolaborasi di antara para peneliti, profesional kesehatan, dan pembuat kebijakan untuk menjembatani kesenjangan pengetahuan dalam studi tentang EED, terutama selama kehamilan. Kita dapat mulai mengambil langkah-langkah untuk mencapai tujuan ini dengan merancang dan melakukan studi longitudinal dan intervensi, mempromosikan kolaborasi penelitian interdisipliner, dan menyebarkan temuan kepada para pemangku kepentingan utama.

Singkatnya, meskipun beberapa kemajuan telah dicapai dalam memahami fungsi enterik lingkungan ibu, kesenjangan pengetahuan yang masih membutuhkan penyelidikan tambahan. Penelitian di masa depan pada pemahaman patofisiologi EED ibu dan pengaruhnya akan di berbagai konteks geografis. Pengetahuan ini akan memandu upaya untuk meningkatkan hasil kesehatan ibu dan anak secara global.

Adapun penelitian-penelitian sebelumnya memberikan bukti awal yang dapat dikaitkan dengan beberapa hasil kehamilan yang merugikan,



meskipun hubungan antara domain EED tertentu dengan hasil kehamilan yang merugikan masih belum konsisten. EED ibu selama kehamilan dapat dikaitkan dengan perkembangan EED pada masa bayi. Untuk menentukan efek potensial dari EED ibu terhadap hasil kehamilan yang merugikan, kami merekomendasikan untuk melakukan penelitian komprehensif yang meneliti berbagai biomarker EED yang lebih luas pada titik waktu kehamilan yang berbeda.

Secara kesusuturan, gap dalam literatur yang dapat diidentifikasi diuraikan sebagai berikut:

1. Kualitas WaSH yang buruk di daerah kumuh perkotaan mengakibatkan peningkatan prevalensi *fecal-oral disease* sebagai akibat dari paparan enteropatogen sangat tinggi. Kondisi EED diduga berkembang akibat dari paparan enteropatogen lingkungan. Namun, belum ada studi yang dilakukan secara komprehensif untuk mengetahui hubungan kualitas WaSH dengan kejadian EED pada ibu hamil.
2. Telah dilakukan studi EED di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah seperti Uganda, Bangladesh, Malawi, dan lainnya. Berbeda halnya dengan di Indonesia, belum ada studi EED yang dilakukan baik pada anak-anak maupun pada ibu hamil. Oleh karena itu, hingga saat ini belum diketahui berapa prevalensi kejadian EED pada ibu hamil di Indonesia.
3. Sejumlah penelitian EED telah dilakukan pada anak-anak, dan ada juga penelitian tentang EED pada wanita hamil. Namun, belum diketahui apakah EED pada ibu hamil kemudian dikaitkan dengan EED pada bayi baru lahir.
4. Peran status gizi ibu dalam konteks EED dan hasil kelahiran yang buruk masih belum jelas. Meskipun kekurangan gizi pada ibu merupakan faktor risiko yang diakui untuk hasil kelahiran yang buruk, ada bukti terbatas tentang bagaimana kekurangan gizi ibu, ketika digabungkan dengan EED, dapat memperburuk risiko kondisi seperti BBLR, kelahiran prematur, dan SGA. Mengeksplorasi tiga serangkai ini, termasuk status gizi ibu, EED, dan hasil kelahiran yang buruk sangat penting untuk memahami titik intervensi potensial dalam pengaturan dengan sumber daya terbatas.



## Referensi

- Almond, D. and J. Currie, *Killing Me Softly: The Fetal Origins Hypothesis*. J Econ Perspect, 2011. **25**(3): p. 153-172.
- Bhattacharya, N. and P.G. Stubblefield, *Human fetal growth and development: First and second trimesters*, N. Bhattacharya and P.G. Stubblefield, Editors. 2016, Springer: Switzerland.
- Niranjana Bhattacharya, P.G.S., *Human Fetal Growth and Development*, in *First and Second Trimesters*, P.G.S. Niranjana Bhattacharya, Editor. 2016, Springer Publishing.
- Lynna Y. Littleton, J.C.E., *Maternal, Neonatal, and Women's Health Nursing*, J.C.E. Lynna Y. Littleton, Editor. 2001, Delmar Cengage Learning.
- Victora, C.G., et al., *Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital*. The Lancet, 2008. **371**(9609): p. 340-357.
- Saw, S.N., et al., *Altered Placental Chorionic Arterial Biomechanical Properties During Intrauterine Growth Restriction*. Sci Rep, 2018. **8**(1): p. 16526.
- Bachti Alisjahbana MD, P., Dwi Savitri Rivami MD, PhD, Lestari Octavia MSc, Nopi Susilawati MPH, Mathilda Pangaribuan MD, MSc, Anna Alisjahbana MD, PhD, Aly Diana MD, PhD, *Intrauterine growth retardation (IUGR) as determinant and environment as modulator of infant mortality and morbidity: the Tanjungsari Cohort Study in Indonesia*. Asia Pac J Clin Nutr, 2019.
- Crane, R.J., K.D.J. Jones, and J.A. Berkley, *Environmental enteric dysfunction: an overview*. 2015(0379-5721 (Print)).
- Petri, W.A., Jr., C. Naylor, and R. Haque, *Environmental enteropathy and malnutrition: do we know enough to intervene?* 2014(1741-7015 (Electronic)).
- Owino, V., et al., *Environmental Enteric Dysfunction and Growth Failure/Stunting in Global Child Health*. Pediatrics, 2016. **138**(6).
- Denno, D.M., P.I. Tarr, and J.P. Nataro, *Environmental Enteric Dysfunction: A Case Definition for Intervention Trials*. Am J Trop Med Hyg, 2017. **97**(6): p. 1643-1646.
- Lauer, J.M., et al., *Biomarkers of maternal environmental enteric dysfunction are associated with shorter gestation and reduced length in newborn infants in Uganda*. Am J Clin Nutr, 2018. **108**(4): p. 889-896.
- Trehan, I., et al., *New insights into environmental enteric dysfunction*. Arch Dis Child, 2016. **101**(8): p. 741-4.
- Lin, A., et al., *Household environmental conditions are associated with enteropathy and impaired growth in rural Bangladesh*. Am J Trop Med Hyg, 2013. **89**(1): p. 130-137.
- Humphrey, J.H., *Child undernutrition, tropical enteropathy, toilets, and handwashing*. The Lancet, 2009. **374**(9694): p. 1032-1035.
- Lin, A., et al., *Household environmental conditions are associated with enteropathy and impaired growth in rural Bangladesh*. The American journal of tropical medicine and hygiene, 2013. **89**(1): p. 130-137.
- Kosek, M.N., *Causal Pathways from Enteropathogens to Environmental Enteropathy: Findings from the MAL-ED Birth Cohort Study*. EBioMedicine, 2017. **18**: p. 109-117.



., Geophagy is associated with environmental enteropathy and  
dren in rural Bangladesh. The American journal of tropical medicine  
2015. **92**(6): p. 1117-1124.

Id undernutrition, tropical enteropathy, toilets, and handwashing.  
**374**(9694): p. 1032-1035.

ford, *Treating water with chlorine at point-of-use to improve water  
duce child diarrhea in developing countries: A systematic review and*

- meta-analysis*. The American journal of tropical medicine and hygiene, 2007. **76**: p. 354-64.
- Clasen, T.F., et al., *Interventions to improve water quality for preventing diarrhoea*. 2015(1469-493X (Electronic)).
- Freeman, M.C., et al., *Hygiene and health: systematic review of handwashing practices worldwide and update of health effects*. 2014(1365-3156 (Electronic)).
- Luby, S.P., et al., *Microbiologic effectiveness of hand washing with soap in an urban squatter settlement, Karachi, Pakistan*. 2001(0950-2688 (Print)).
- Harper, K.M., et al., *Environmental enteric dysfunction pathways and child stunting: A systematic review*. PLoS neglected tropical diseases, 2018. **12**(1).
- Hong, Q.N., et al., *The Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT) version 2018 for information professionals and researchers*. Education for Information, 2018. **34**: p. 1-7.
- Kirby, M.A., et al., *Biomarkers of environmental enteric dysfunction and adverse birth outcomes: An observational study among pregnant women living with HIV in Tanzania*. EBioMedicine, 2022. **84**: p. 104257.
- Rogawski McQuade, E.T., et al., *Impact of Water Quality, Sanitation, Handwashing, and Nutritional Interventions on Enteric Infections in Rural Zimbabwe: The Sanitation Hygiene Infant Nutrition Efficacy (SHINE) Trial*. J Infect Dis, 2020. **221**(8): p. 1379-1386.
- Prendergast, A.J., et al., *Assessment of Environmental Enteric Dysfunction in the SHINE Trial: Methods and Challenges*. Clin Infect Dis, 2015. **61 Suppl 7**: p. S726-32.
- Lauer, J.M., et al., *Biomarkers of maternal environmental enteric dysfunction are associated with shorter gestation and reduced length in newborn infants in Uganda*. The American journal of clinical nutrition, 2018. **108**(4): p. 889-896.
- McCormick, B.J.J., et al., *Intestinal permeability and inflammation mediate the association between nutrient density of complementary foods and biochemical measures of micronutrient status in young children: results from the MAL-ED study*. Am J Clin Nutr, 2019. **110**(4): p. 1015-1025.
- Richard, S.A., et al., *Enteric dysfunction and other factors associated with attained size at 5 years: MAL-ED birth cohort study findings*. Am J Clin Nutr, 2019. **110**(1): p. 131-138.
- Marie, C., et al., *Pathophysiology of environmental enteric dysfunction and its impact on oral vaccine efficacy*. Mucosal Immunol, 2018. **11**(5): p. 1290-1298.
- Denno, D., VanBuskirk, KM, Nelson, ZC, Musser, CA, Tarr, PI., *ENVIRONMENTAL ENTERIC DYSFUNCTION (EED) BACKGROUND*, in *Environmental Enteric Dysfunction: Advancing Current Knowledge*. 2016, St. Louis, MO: Washington University Libraries.
- Prince, A.L., et al., *The placental membrane microbiome is altered among subjects with spontaneous preterm birth with and without chorioamnionitis*. Am J Obstet Gynecol, 2016. **214**(5): p. 627 e1-627 e16.

